REVISÃO DE LITERATURA SOBRE EXCIPIENTES EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

RAMOS, Graziela¹

grazielaramos@yahoo.com.br

Faculdades Integradas Maria Imaculada – FIMI

MORAIS, Danyelle Cristine Marini de²

farmacia@mariaimaculada.br

Faculdades Integradas Maria Imaculada – FIMI

RESUMO

O estudo dos excipientes em fármacos é importante para a garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado, influenciando no princípio ativo contido no medicamento. Excipientes são as substâncias que existem nos medicamentos e que completam a massa ou volume especificado. Um excipiente é uma substância farmacologicamente inativa usada como veículo para o princípio ativo. Na formulação, pode atuar como aglutinante, desintegrante, ligante, lubrificante, tensoativo, solubilizante, suspensor, espessante, diluente, emulsificante, estabilizante, conservante, corante, flavorizante. Portanto, sua caracterização precisa ir além dos testes simples de identidade, pureza e concentração relacionados normalmente nas monografias farmacopeicas. Os testes de qualidade devem ser estendidos para avaliação da funcionalidade tecnológica dos excipientes, ou seja, das suas propriedades físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas.

¹ Graduada em Farmácia pelas Faculdades Integradas Maria Imaculada no ano de 2010. Atualmente trabalho na RAIADROGASIL S/A de Mogi Guaçu. cursando Pós graduação em Farmacologia e Interações Medicamentosas pela UNINTER.

² Doutoranda em Educação pela UNIMEP, Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UNESP, Especialista em Docência Superior pela Gama Filho, Especialista em Cosmetologia e Dermatologia pela UNIMEP, Habilitada em Bioquímica pela UNIMEP e Graduada em Farmácia pela UNIMEP. Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia das FIMI, e Coordenadora da Comissão de Educação do CRF-SP.

Palavras-chave: Excipientes. Fármacos. Manipulação.

1 INTRODUÇÃO

Excipientes em geral são conceituados como substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição das diversas formulações farmacêuticas. Constituintes de diferentes sistemas terapêuticos viabilizam o sucesso da forma farmacêutica final, apresentando características e propriedades diferentes daquelas pertinentes aos fármacos (SOUZA, 2009).

Excipientes farmacêuticos constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado, regendo e influenciando de maneira significativa a cedência do princípio ativo contido no medicamento. Polissacarídeos são polímeros de monossacarídeos, encontrados abundantemente na natureza, a baixo custo, e devido as suas propriedades, de baixa toxicidade, biodegradabilidade, características físico-gênicas, facilidade de derivatização, disponibilidade a baixo custo, têm constituído elementos de elevado interesse e destaque nas pesquisas farmacêuticas. Estes polímeros naturais encontram vasto campo de aplicação incluindo a melhoria de diversas propriedades das formulações de formas farmacêuticas sólidas tradicionais, sendo estas representadas pela facilidade de escoamento dos granulados, boa uniformidade de peso e otimização da dureza em comprimidos. Prioritariamente, encontram posição de destaque na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas para liberação modificada de fármacos quando aplicados nos sistemas reservatórios (revestimento farmacêutico), sistemas matriciais, ou como ôcarregadores de macromoleculares e/ou biodegradáveis. (SOUZA, 2009)

Excipientes - ou ingredientes inativos - são substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos (BALBANI, 2006).

Os excipientes de medicamentos para uso interno podem ser: conservantes, corantes, aromatizantes (flavorizantes), adoçantes (edulcorantes), espessantes, emulsificantes, estabilizantes ou antioxidantes. Eles mantêm os remédios livres de microrganismos e adequados ao consumo por mais tempo, além de torná-los palatáveis, favorecendo a adesão ao tratamento (BALBANI, 2006).

A maioria dos excipientes é utilizada nas baixas concentrações, por

isso as reações adversas são raras. No entanto, eles podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância - mecanismo não imunológico que leva às reações anafilactóides e idiossincrasias – ou alergia – mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia. Na prática clínica comumente essas reações são atribuídas, de forma equivocada, ao princípio ativo do medicamento (BALBANI, 2006).

A estabilidade química de um fármaco pode ser reduzida caso o mesmo seja incorporado em um excipiente inadequado ou que contenha coadjuvantes farmacotécnicos compatíveis (FERREIRA, 1999).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz; e de outros fatores como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedade dos materiais de embalagem (SOUZA, 2009).

Alguns fatores embasam a aceitação do medicamento manipulado, como a assistência domiciliar (formulações individualizadas), manipulação de produtos veterinários, além de custos mais acessíveis a população, permitindo maior adesão dos pacientes aos tratamentos conforme entrevista dada à revista *Pharmacia Brasileira* pelo Dr. Evandro Tokarski, presidente da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais em 2002 (Brandão, 2002).

Atualmente, o setor magistral é regulamentado de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 87 de 21 de novembro de 2008 (RDC 87), que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias onde está especificado que no caso dos insumos farmacêuticos ativos e adjuvantes deve-se consultar a monografia descrita na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA e na ausência de monografia oficial pode ser utilizada como referência a especificação estabelecida pelo fabricante (BRASIL, 2008).

Outra inovação da RDC 87 é o monitoramento do processo magistral, que traz a necessidade da realização de análises bimestrais, de pelo menos uma fórmula, de teor e uniformidade de conteúdo dos princípios ativos de fórmulas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg. Os resultados destas análises bimestrais inevitavelmente mostrarão que há necessidade de se empregar excipientes específicos para compor fórmulas com diferentes fármacos (BRASIL, 2008).

De acordo, com RDC 87, a farmácia magistral deve estabelecer registrar e avaliar a efetividade de medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório. Portanto, surge

a necessidade de mais estudos em relação à composição, visto que os excipientes que a compõem apresentam características funcionais variáveis, além de faixas de concentrações usuais utilizadas para preenchimento do volume de cápsulas preparadas magistralmente (SOUZA, 2009).

Baseado no exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o estudo dos excipientes na farmácia de manipulação. Deve-se ter conhecimento da resolução n. 87 de 2008, pois ela dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação e Produtos Humanos. Os Farmacêuticos que atuarem na manipulação devem conhecer e seguir esta resolução para poderem manipular os medicamentos de acordo com a legislação, código de ética e critérios para avaliação do controle de qualidade dos excipientes. Para se habilitar e executar suas atividades. Os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico-científico estarem atualizados dentre outras resoluções estaduais.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada no trabalho foi uma revisão bibliográfica com as palavras-chave: excipientes, fármacos e manipulação. Foram selecionados artigos originais, nos quais mostram estudos de excipientes em fármacos. O período de publicação selecionado foi 1999 a 2005. Foram analisadas referências em artigos, dissertações e livros.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Manipulação dos pós

Para que consiga fazer a compressão da maioria das substâncias é necessária a presença de excipientes, que têm por fim diluir o produto, aglutinar as suas partículas, facilitar a desagregação do comprimido, evitar a aderência do pó aos punções e a matriz, facilitar o escoamento do distribuidor, etc (PRISTA, 2002).

Os excipientes existem em qualquer fórmula de comprimidos dividem-se essencialmente em dois grandes grupos. Excipientes tecnológicos: é constituído por compostos que são adicionados a substâncias ativas porque se pretende veiculá-la na forma de comprimido e destinam-se a conferir ao produto a comprimir as características adequadas de compressibilidade ou

facilitar a cedência do fármaco. A sua inclusão é praticamente obrigatória em quase todas as fórmulas, como é o caso dos diluentes, aglutinantes, lubrificantes e desagregantes. Ou excipientes cuja adição é facultativa e que são quer devido à natureza específica do fármaco, como os absorventes, os molhantes ou os tampões, quer para aumentar a adesão do doente à temperatura, como é o caso dos aromatizantes, edulcorantes e corantes (PRISTA, 2002).

São inúmeros compostos tradicionalmente incluídos neste grupo, como: a lactose, o amido, a gelatina ou o cloreto de sódio. No entanto não desempenham apenas uma só ação, em particular se considerarmos os diluentes, os aglutinantes e os desagregantes. Na realidade, a lactose é um diluente, mas possui também características aglutinantes e desagregantes. De igual modo, também o amido apresenta estas três propriedades (PRISTA, 2002).

Do ponto de vista histórico, os compostos tradicionalmente utilizados como excipientes tecnológicos têm sido objeto de investigação intensa, com o objetivo de melhorar as suas características e facilitar, ou até mesmo acelerar, a sua compressibilidade. Surgem assim, os excipientes para compressão direta, que são geralmente compostos já habitualmente usados na manipulação dos comprimidos, mas que, depois de serem submetidos a tratamentos físicos ou químicos diversos, apresentam uma granulometria diferente e mais regular ou uma compressibilidade melhorada (PRISTA, 2002).

Excipientes múltiplos: constituem uma terceira geração de excipientes para compressão direta, correspondem a verdadeiras misturas de excipientes com finalidades diferentes e têm vindo a receber, um acolhimento particular por parte de indústrias farmacêuticas (PRISTA, 2002).

Do ponto de vista molecular, os excipientes para compressão direta podem dividir-se em dois grandes grupos, englobando o primeiro os compostos de natureza orgânica ou inorgânica de baixo peso molecular. Como exemplos deste grupo, poderemos citar a lactose ou o fosfato de cálcio di-hidratado. O segundo grupo é constituído pelas macromoléculas e representa uma percentagem significativa destes novos excipientes, como os polímeros utilizados a celulose e o amido (PRISTA, 2002).

Os derivados de celulose podem ser obtidos após tratamento químico. Assim, a simples hidrólise origina as denominadas hidroceluloses, de que o principal, exemplo é a celulose microcristalina. Os ésteres da celulose são obtidos por esterificação, como é o caso do acetofalato de celulose, ao passo que a esterificação resultam compostos como a metilcelulose, a etilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose ou a carboximetilcelulose sódica, que são exemplos dos denominados éteres da celulose. Do ponto de vista

tecnológico, importa recordar que estes produtos apresentam diferentes solubilidades em água e nos solventes orgânicos. Assim, a celulose microcristalina é insolúvel nos dois tipos de solventes, ao passo que o acetato de celulose e a etilcelulose são insolúveis em água e solúveis nos solventes orgânicos. Pelo contrário, a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose e a carboximetilcelulose sódica são hidrossolúveis (PRISTA, 2002).

O amido pode ser submetido a processos físicos ou químicos. Assim, o amido pré-gelificado e o amido parcialmente dilatado são obtidos a partir de uma dispersão de amido em água que é submetida a tratamentos físicos diferentes. Já os tratamentos químicos originam compostos com características completamente diferentes, como é o caso da eterificação, responsável pelo aparecimento dos carboximetilamidos, ou a reticulação, que é freqüentemente realizada em produtos submetidos a outros processos químicos ou a tratamentos físicos (PRISTA, 2002).

Os excipientes utilizados na preparação de comprimidos podem dividir-se em: diluentes, absorventes, aglutinantes, desagregantes, lubrificantes, molhantes, corantes, tampões, aromatizantes, edulcorantes, etc (PRISTA, 2002).

3.2 Excipientes:

a) **Diluentes** – São produtos ordinariamente inertes, que se adicionam aos pós a cumprir com a finalidade de originarem comprimidos de peso conveniente, quando as substâncias ativas são empregadas em pequenas quantidades. Podem ser solúveis, insolúveis e mistos (PRISTA, 2002).

É uma mistura de diferentes frações moleculares inteiramente composta de radicais aminoácidos. São unidas por ligações peptídicas para formar polímeros lineares variando de peso molecular. É classificada como uma proteína e é derivado do colágeno animal. Age como ácido e base, portanto, é uma substância anfótera (PRISTA, 2002).

A gelatina é um pó ligeiramente translúcido, quebradiço e levemente amarelado, inodoro e quase sem sabor. Uns pós ligeiramente translúcidos, quebradiços e levemente amarelados, inodoros quase sem sabor. É usado tanto para fins clínicos quanto farmacêuticos na produção de cápsulas gelatinosas e como diluente. Pode ser usado em qualquer concentração (PRISTA, 2002).

A lactose é utilizada nas concentrações de 65 a 85% na formulas. Solúvel em água 1:5 20%. Como é bastante solúvel se o fármaco for pouco solúvel em água não usar a lactose (PRISTA, 2002).

O Caulim afeta a absorção de algumas drogas administradas oralmente, tais como amoxicilina, ampicilina, digoxina quando em

concentrações a partir de 7,5%. Tem sido preconizado na preparação de comprimidos contendo compostos oxidantes que reajam facilmente com a matéria orgânica. O pó de cacau e leite em pó é utilizado na preparação de comprimidos pediátricos (PRISTA, 2002).

Além destes diluentes, podem usar-se numerosos compostos minerais (carbonato, sulfato, fosfato, citrato), de magnésio (carbonato, óxido), etc. Dos vários compostos de cálcio citados, salientamos o fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, que é comercializado com excipiente para compressão direta (PRISTA, 2002).

- b) **Absorventes** – São substâncias que se adicionam com finalidade de absorver a água dos extratos ou de fixar certos compostos voláteis, com as essências. Outras vezes servem para incorporar substâncias higroscópicas, evitando que a umidade atmosférica ou residual dos pós provoque a alteração dessas substâncias (PRISTA, 2002).
- c) **Aglutinantes** – Certas substâncias, como carvão, a glicose e a fenacetina, não podem aglomerar-se, solidamente, qualquer que seja a pressão que sobre elas se exerça. Para cumprir esses compostos é necessário adicionar-lhes um aglutinante que, além disso, permitirá trabalhar com uma compressão menor e, portanto, reduzir a força da máquina utilizada. No entanto, deve procurar-se empregar a mínima quantidade possível de aglutinantes, visto que estes produtos se opõem à desagregação dos comprimidos. Os aglutinantes podem ser usados em pó e em solução ou dispersão, neste caso com a vantagem de aumentarem a sua eficácia e garantirem uma melhor distribuição na mistura. São, em geral, compostos com moléculas de longa cadeia (PRISTA, 2002).
- d) **Desagregantes** – Para acelerar a dissolução ou desagregação dos comprimidos na água ou nos líquidos do organismo é muitas vezes necessário introduzir, na massa do comprimido, uma ou mais substâncias, designadas por desagregantes ou desintegrantes. Com efeito, para que se verifique perfeita atividade terapêutica é necessário que os comprimidos se desagreguem mais ou menos rapidamente, consoante à ação desejada. Assim, os comprimidos devem apresentar um tempo limite para que se realize a sua total desagregação (tempo de desagregação), tempo esse que pode variar a função das substâncias ativas (os comprimidos analgésicos devem desagregar-se mais rapidamente do que os comprimidos de vitaminas, etc.) ou com a velocidade de absorção que se pretende (PRISTA, 2002).
- e) **Lubrificantes** – Entende-se por lubrificantes as substâncias capazes de assegurarem um completo enchimento da matriz e de evitarem a aderência dos pós aos cunhos da máquina, durante a compressão. Isto quer dizer que

um bom lubrificante deve ter uma ação tripla: facilitar o deslizamento do granulado do distribuidor para a matriz; diminuir a tendência do produto para aderir aos punções e matriz, e, por conseguinte, promover uma fácil ejeção dos comprimidos (PRISTA, 2002).

O estearato de magnésio consiste de uma mistura com palmitato de magnésio, age como lubrificante e antiaderente nas formulações de excipientes, nas concentrações de 0,25 2% (não mais que 2%). É granuloso, untuoso e fino; de cor branco, inodoro ou com leve odor de ácido esteárico e gosto característico. Tem baixa densidade que aderem facilmente à pele. Devido a sua natureza hidrofóbica, o estearato de magnésio pode retardar a dissolução de drogas na forma sólida, por isso, deve-se usá-la na menor concentração possível (PRISTA, 2002).

O Talco é um silicato de magnésio hidratado, nativo (extraído da terra = ttrissicato de magnésio), podendo conter uma pequena proporção de silicato de alumínio. É um pó cristalino muito fino, branco ou branco acinzentado e untuoso, hidrófobo, adere facilmente à pele é macio ao toque. Pode conter bactérias. Na manipulação é usado nas concentrações entre 1-30% (não mais que 2%) como lubrificante e diluente. Não se mistura possui alta tensão superficial. (PRISTA, 2002)

- f) **Molhantes** – Atendendo a que os lubrificantes têm propriedades hidrófobas, para combater a repulsão da água por parte dessas substâncias é conveniente incluir nos comprimidos produtos molhantes do tipo do sulfato de lauril e sódio, dos sais de trietanolamina ou do Tween 80. Estes compostos opõem-se à libertação do pó durante a compressão, o que representa uma vantagem no caso dos pós a comprimir serem tóxicos por via respiratória. A maioria destes compostos, tendo propriedades tensoativas, provoca um aumento da velocidade de desagregação dos comprimidos, que se embebem mais facilmente pela água (PRISTA, 2002).
- g) **Tampões** – Há, por vezes, necessidade de se manter estável o pH duma fórmula, recorrendo-se então ao uso de tampões, como os fosfatos alcalinos, o carbonato de cálcio, o citrato de sódio, o glicinato de alumínio, o trissilicato de magnésio, a glicocola, etc (PRISTA, 2002).
- h) **Corantes** – A coloração dos comprimidos obedece a dois fins principais: tornar os comprimidos tóxicos. Repara-se, porém, que não há nenhuma convenção internacional que regule a cor dos comprimidos, falhando assim a última das finalidades enunciadas. É hábito utilizarem-se o azul de metileno ou a eosina como corantes para comprimidos tóxicos de uso externo. Para as fórmulas de uso interno os corantes empregados devem ser autorizados na indústria alimentar (PRISTA, 2002).

A Farmacopeia Portuguesa VII estipula, a este respeito, que os corantes utilizados na preparação de comprimidos são os autorizados pelas Autoridades Nacionais responsáveis. Além disso, “coloração de medicamentos” reúne num quadro os corantes mais importantes de uso farmacêutico, indicando para cada um a sua denominação química. A partir das características de solubilidade, dividem-se estes compostos em solúveis e insolúveis, por sua vez, se subdividem em dois grupos: os pigmentos, que são por si só insolúveis na água, e as *lacas*, que resultam de moléculas hidrossolúveis tornadas insolúveis após adição de compostos de alumínio ou cálcio (PRISTA, 2002).

Os corantes podem ser inorgânicos ou orgânicos, naturais ou artificiais. São exemplos de corantes inorgânicos: dióxido de titânio e óxidos de ferro. Os corantes naturais são derivados de plantas ou animais. Os corantes artificiais são sintetizados em laboratório (BALBANI, 2006).

O vermelho carmim é um exemplo de corante natural. É derivado do ácido carmínico, extraído de corpos secos das fêmeas do inseto *Dactylopius coccus* (cochonilha). Já foram descritos alguns casos de asma ocupacional e alergia alimentar desencadeadas pelo carmim, cujo mecanismo fisiopatológico é mediado por IgE. Dentre os corantes artificiais encontramos: os corantes azo - amarelo tartrazina, amarelo crepúsculo, Bordeaux S e Ponceau 4R, a eritrosina e o indigocarmim (BALBANI, 2006).

O amarelo tartrazina é encontrado em inúmeros medicamentos, cosméticos e alimentos. Possui estrutura química similar à dos benzoatos, salicilatos e indometacina, daí a possibilidade de reações alérgicas cruzadas com esses fármacos. A hipersensibilidade à tartrazina ocorre em 0,6 a 2,9% da população, com incidência maior nos indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos. As manifestações clínicas mais comuns são: urticária, broncoespasmo, rinite e angioedema (BALBANI, 2006).

O corante amarelo crepúsculo também pode provocar reações anafilatóides, angioedema, choque anafilático, vasculite e púrpura. Pode haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes azo (BALBANI, 2006).

i) **Edulcorantes** - Trata-se de substâncias empregadas para corrigir o gosto de uma dada preparação, citando-se, entre elas, diversos açúcares mais ou menos energético. Como edulcorantes não energéticos são muito usados a sacarina ou o sacarinato de sódio, o aspartamo, os ciclamatos de sódio e de cálcio, etc. Ultimamente, tem-se criado uma corrente de oposição à excessiva edulcoração dos comprimidos, que poderia dar origem a acidentes de intoxicação em crianças que ingerissem os medicamentos como verdadeiras guloseimas (PRISTA, 2002).

Os edulcorantes mais usados pela indústria farmacêutica são a sacarose (açúcar), seus substitutos artificiais (sacarina sódica, ciclamato de sódio e aspartame) e o sorbitol. A sacarose tem baixo custo, não deixa gosto residual e pode agir como conservante e antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos. Suas desvantagens são: a cristalização durante a estocagem do medicamento - o que pode entupir a tampa do frasco - e a restrição ao uso por pacientes diabéticos. Pessoas com intolerância à lactose podem apresentar flatulência e diarreia ao tomarem medicamentos que contêm este açúcar (BALBANI, 2006).

O aspartame, o ciclamato de sódio e a sacarina sódica podem induzir reações de hipersensibilidade, manifestados por urticária, prurido e angioedema. Há possibilidade de reação alérgica cruzada entre a sacarina, o aspartame e as sulfonamidas. O aspartame pode provocar acidose tubular renal quando consumido em grande quantidade. Seu uso é contra-indicado nos pacientes com fenilcetonúria, pois possui fenilalanina. O sorbitol pode causar diarreia osmótica - geralmente acompanhada de flatulência e dor abdominal, prejudicando a absorção do princípio ativo do medicamento (BALBANI, 2006).

j) **Aromatizantes** - A sua utilização é normalmente complementar da dos edulcorantes, empregando-se várias essências, como as de laranja, limão, cereja, hortelã-pimenta, etc. A aplicação destas essências, desterpeneadas ou não, é feita sob a forma líquida, absorvendo-se em substâncias adequadas, mas podendo, também, utilizar-se sob uma forma puerulenta conseguida por atomização (Essências do tipo *Sofflor*) (PRISTA, 2002).

Esses ingredientes são usados para melhorar o sabor dos medicamentos. Normalmente são segredos industriais, portanto não vêm especificados nas bulas. Os flavorizantes podem ser naturais (óleos essenciais extraídos de plantas e sabores naturais de frutas) ou artificiais (álcoois aromáticos, aldeídos, bálsamos, fenóis, terpenos, etc.). O acetato de benzila, por exemplo, é um dos componentes dos medicamentos com sabor artificial de cereja, abricô, pêssego e morango. As reações adversas aos flavorizantes são muito raras, uma vez que esses compostos químicos são empregados em concentrações ínfimas nos medicamentos (BALBANI, 2006).

Segundo a *United States Pharmacopeia* (USP), no capítulo sobre “Informações Gerais” das Boas Práticas para Excipientes Farmacêuticos a Granel, os excipientes são definidos como “substâncias outras que não a substância ativa da droga ou da forma acabada de dosagem” que foi apropriadamente avaliada quanto à sua segurança e estão incluídas nos sistemas de liberação da droga:

- 1) para ajudar no processamento dos sistemas de liberação da droga durante a sua manufatura;
- 2) para proteger, apoiar e melhorar a estabilidade, biodisponibilidade ou a aceitabilidade do paciente;
- 3) para auxiliar na identificação da produção;
- 4) para incrementar qualquer outro atributo geral de segurança, efetividade ou dispensação da droga durante a armazenagem ou uso.

Há uma preocupação comum decorrente do potencial de interações e efeitos nos produtos finais. No entanto, é entendido que certos aditivos são necessários em alguns processos manufatureiros de excipientes para se obterem produtos de alta qualidade. A síntese de certos excipientes somente ocorre apropriadamente quando certos processos auxiliares são utilizados. Em alguns casos níveis residuais permanecem nos excipientes tornando complexa a situação e dificultando a definição se o processo auxiliar deve ser considerado um aditivo ou um simples reagente do processo (BRASIL, 2010).

A velocidade de difusão do fármaco do excipiente para a mucosa limita, como se compreende, a velocidade de absorção. A tenuidade das partículas da substância medicamentosa, e sua solubilidade no excipiente e, ainda, a eventual tendência do fármaco para formar complexos com os agentes tensoativos presentes, são fatores de enorme importância (PRISTA, 2002).

3.3 Influência dos excipientes na absorção

Determinadas substâncias podem favorecer a absorção dos fármacos por via gastrointestinal. Consideramos como adjuvantes de absorção os compostos capazes de proteger o fármaco da destruição pelos sucos digestivos e, principalmente, de originar com ele complexos mais facilmente absorvíveis (PRISTA, 2002).

Algumas misturas eutéticas podem ser utilizadas com a referida finalidade, designadamente as associações de sulfatiazol com a ureia. Neste caso, observou-se que ao juntar a mistura à água se forma suspensões de partículas microcristalinas de sulfatiazol. A maior velocidade de absorção é devida, em última análise, a mais rápida dissolução do fármaco nos sucos digestivos (PRISTA, 2002).

O EDTA parece aumentar de um modo geral a absorção dos fármacos, pois captando o cálcio presente nas membranas torna maior o diâmetro dos poros ou incrementa os espaços existentes entre as células. Outro método de incrementar a absorção consiste em empregar misturas eutéticas. Com efeito, se a um composto pouco solúvel for adicionada uma substância hidrossolúvel que com ele origine um eutético é de esperar que

se exalte a solubilidade do primeiro produto, pois parece que ao absorver-se o segundo, aquele fica dividido em partículas muito pequenas e, por isso, mais rapidamente susceptíveis de se dissolverem (PRISTA, 2002).

Depois de ingerido um medicamento, sob a forma de comprimido, por exemplo, o fármaco vai sendo libertado lentamente do complexo para os sucos digestivos e só essa forma livre é absorvida. Deste modo, conseguem-se, muitas preparações medicamentosas que, devido à progressiva e lenta absorção a que dão origem, constituem formas farmacêuticas de ação prolongada (retarda ou sustentada) (PRISTA, 2002).

Certas macromoléculas não absorvíveis e eletricamente carregadas podem, pelo contrário, incrementa a taxa de absorção. Este aumento de absorção é devido ao efeito de *DONNAN* e ocorre quando a macromolécula e a droga apresentam carga semelhante, possuindo a droga a capacidade intrínseca de penetração na mucosa intestinal (PRISTA, 2002).

3.4 Excipiente para formas farmacêuticas sólidas

A escolha do excipiente adequado para determinada fórmula deve se basear nas características das substâncias contidas na fórmula, bem como na possibilidade de interação destas substâncias como excipiente. O farmacêutico deve escolher sempre o excipiente que não sofra qualquer tipo de interação. Devido à existência de diversos excipientes diferentes, constatou-se que princípios ativos idênticos, quando manipulados com excipientes diferentes, têm velocidades de dissolução variáveis, dependendo dos excipientes utilizados ou da concentração destes. Em certos casos, vários estudos demonstraram que as diferentes formulações de cápsulas e comprimidos, ocasionaram uma diferença na biodisponibilidade que pode impedir o efeito farmacológico. Devido a essas diferenças, é necessário estudar e estabelecer critérios sobre a utilização de excipientes (FERREIRA, 2000).

3.5 Natureza dos excipientes que compõem a formulação

Os excipientes presentes em uma formulação farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, a velocidade e quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido (GIBALDI, 1991).

Tal fato ressalta a importância da avaliação do impacto das alterações efetuadas na formulação, após o registro do medicamento como genérico, em relação ao perfil de dissolução do fármaco contido em formas farmacêuticas sólidas, o que, muitas vezes, pode requerer a realização de novo teste de bioequivalência (Brasil, 2003c).

Cabe ressaltar que, em relação aos excipientes, a RDC 135 de 29 de maio de 2003, atualmente em vigor para o registro de medicamentos genéricos, estabelece que os excipientes empregados na formulação desses medicamentos podem ou não ser idênticos aos empregados na formulação de seus respectivos medicamentos de referência (Brasil, 2003a). Dessa forma, é possível que dois produtos sejam considerados equivalentes farmacêuticos, mas apresentem formulações diferentes em relação à composição qualitativa e quantitativa dos excipientes (DIGHE, 1999).

Alguns componentes das formulações, como amido e outros desintegrantes tendem a favorecer a dissolução. Outros como o talco e o estearato de magnésio, que atuam como deslizante e lubrificante, respectivamente, dificultam a dissolução e devem ser adicionados em quantidades mínimas (GIBALDI, 1991).

Também são importantes, no caso de comprimidos revestidos e drágeas, as diferenças no tipo e composição do revestimento, uma vez que há vários polímeros atualmente disponíveis comercialmente e empregados para exercer distintas funções, desde a gastro-resistência até a formação de matrizes que modulam a liberação do fármaco. Esses fatores afetam diretamente os processos de desagregação do medicamento nos líquidos do trato gastrointestinal, influenciando a dissolução e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (STORPIRTIS, 2004).

3.6 Incompatibilidade

As incompatibilidades podem se desenvolver entre as substâncias ativas, entre as substâncias coadjuvantes (excipientes) da formulação, entre as bases ativas e as coadjuvantes, ou entre uma ou outra e o material da embalagem ou impurezas (FERREIRA, 1999).

Os fármacos raramente são administrados isoladamente. Normalmente são veiculados nos excipientes que constituem a forma farmacêutica. Esta pode conter mais de um fármaco associado. Assim, os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto (LEITE, 2005).

As conseqüências que podem ser geradas devido à incompatibilidade são as reações que podem ocorrer entre fármacos, fármacos e excipientes ou entre fármacos e material de embalagem. Essas reações levam à degradação do fármaco (LEITE, 2005).

As ações das substâncias sobre as paredes das cápsulas são largamente influenciadas pelas condições de armazenagem (temperatura, grau de umidade, etc.), devendo ser lembrado que já a temperatura de 40 °C torna

friáveis os invólucros das cápsulas duras e deforma os das cápsulas moles (PRISTA, 2002).

As principais incompatibilidades são devidas à formação de misturas eutéticas ou de misturas coradas. Os compostos voláteis serão absorvidos em drogas inertes e os líquidos que dissolvem a gelatina deverão ser concentrados à secura e resíduo obtido disperso num óleo, que se acondicionara nos respectivos receptáculos (PRISTA, 2002).

A Gelatina deve-se evitar o contato com o calor prolongado acima de 40°C; evitar a presença excessiva de ácidos ou bases; evitar o contato com bactérias, plastificantes, excesso de conservantes e alguns polímeros (PRISTA, 2002).

A Lactose reage com compostos contendo grupo amino primário, exemplos: anfetamina, aminoácidos, manzindol, captopril, fluoxetina e aminoglicosídeos. É contra indicado para pacientes deficientes a lactose, devido a reações alérgicas (PRISTA, 2002).

O Caulim é incompatível com metais, apresenta aspecto seco, diminui a biodisponibilidade dos fármacos e suas partículas são bastante porosas e adsorvem os fármacos (PRISTA, 2002).

O Estearato de magnésio é incompatível com substâncias ácidas, alcalinas e sais de ferro. Evitar associá-lo com matérias fortemente oxidantes (PRISTA, 2002).

O Talco é incompatível com amônios quaternários (PRISTA, 2002).

O CMC – Carboxi metil celulose é incompatível com ácidos fortes, sais de ferro e outros metais como alumínio, o mercúrio e o zinco (PRISTA, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante utilizar corretamente os excipientes, disponíveis para manipular cada receita, pois determinados excipientes podem ser farmacologicamente incompatíveis com certos princípios ativos.

Deve-se atentar ao tipo, quantidade e qualidade da substância inerte a ser utilizada no procedimento. Estudos constataram que Princípios Ativos idênticos têm velocidade de dissolução variável quando manipulados diferentemente, dependendo do excipiente e/ou concentrações envolvidas. Em certos casos, diversas formulações de cápsulas ocasionaram uma diferença na biodisponibilidade, que pode diminuir ou até mesmo, inibir o efeito farmacológico das drogas. Por isso, é necessário estabelecer critério sobre a utilização de excipientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALBANI, A.P.S; STELZER, L.B; MONTOVANI, J.C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 72, nº 6, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 87 de 21 de novembro de 2008. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para Uso Humano. Diário Oficial da União, 24 nov 2008. p. 58-9.

BRANDÃO, A. Farmácia magistral: tanta credibilidade, tanto crescimento. Qual o segredo? **Revista Pharmacia**. Brasileir, Brasília, v. 3., nº 32, 2002, p. 5-9.

BRASIL. Excipientes e Adjuvantes da Farmacopéia Brasileira. Medicamentos. Rev. Ação Direta de Vigilância em Saúde no Brasil. Disponível em:<http://www.usp.org/USPNF/submitMonograph/newMon.html#excipients>. Acesso em: 06 de Ago. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. **Regulamento técnico para medicamentos genéricos**. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003 a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE nº 893, de 29 de maio de 2003. **Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos**. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003c.

DIGHE, S.V. **A review of the safety of generic drugs**. Transplant. Proc., New York, v. 31, Suppl. 3 A, p.235-245, 1999.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático de Farmácia Magistral**. Boas práticas de manipulação. Farmacotécnica. Aspectos Biofarmacêuticos. Controle de qualidade. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2000, p.109.

FERREIRA, O. Guia Prático de Farmácia Magistral. In: _____. **Excipientes e Adjuvantes Farmacêuticos**. v.1.3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. p.43-140.

FERREIRA, A. O; ADAMI, A.M; **Incompatibilidades químicas na Farmácia Magistral**. Rev.: RACINE. 1999.

GIBALDI, M. - **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.

LEITE, E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. **Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, nível de mestrado profissionalizante**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005, 199 p.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed.v.1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.30, nº 3, 2009, p.257-261.

STORPIRTIS, S; MARCOLONGO, R; GASPAROTTO, F.S; VILANOVA, C.M. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases Técnicas e Científicas**. São Paulo, abril. 2004.